



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：林永煬 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

114年6月  
第35卷第6期

主編：周千溦 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>

編輯：何沁沁、王斯郁、李婉詩、張豫立、王苾如

版權所有  
翻印必究

藥品新知

Drug Update

## Cefiderocol

### 用於治療多重抗藥性革蘭氏陰性菌感染

黃偉倫

根據2024年臺灣醫療照護相關感染與抗藥性監測第三季季報，自2015年至2024年第三季醫學中心加護病房感染個案分離菌株中，對carbapenem 具抗藥性之克雷伯氏肺炎菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)、鮑氏不動桿菌 (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 與綠膿桿菌 (carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)，分別由22.4%增加至45.9%、62.7%增加至72.5%及由17.3%增加至21.1%，抗藥性細菌對臨床治療帶來挑戰並加重醫療負擔。近年臺灣核准之新型 $\beta$ -內醯胺抗生素/ $\beta$ -內醯胺酶抑制劑 ( $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor, BLBLI) 包括ceftazidime/avibactam、imipenem/cilastatin/relebactam及ceftolozane/tazobactam，雖能對抗部分抗藥性細菌，然而以上新型抗生素仍會被含 Ambler class B  $\beta$ -lactamase [如 New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM)、Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase, (VIM)] 之抗藥性細菌分解，進而失去活性。

Cefiderocol (Fetroja<sup>®</sup>)為新一代含鐵載體結構的頭孢菌素抗生素 (siderophore cephalosporin)，除了由孔道蛋白 (porin channel) 被動擴散進入細菌，其結構中之catechol會與鐵離子 ( $Fe^{3+}$ ) 形成複合物，利用革蘭氏陰性菌的嗜鐵機制，主動運輸通過細菌外膜的鐵運輸系統進入細菌體內後，與青黴素結合蛋白 (penicillin-binding proteins, PBPs) 結合，進而抑制細菌細胞壁合成，達到殺菌作用。此藥保留ceftazidime及cefepime的部分結構，使其對革蘭氏陰性菌保有抗菌作用，並提升對 $\beta$ -lactamase之穩定性，防止被Ambler class A、B、C、D之 $\beta$ -lactamase水解

而失去活性。此外，cefiderocol可避免被細菌的外排幫浦 (efflux pump) 排出，進而提升對抗多重抗藥性革蘭氏陰性菌之效力。根據臺灣多中心抗生素抗藥性監測 (Surveillance of multicenter antimicrobial resistance in Taiwan, SMART) 資料分析，2017至2020年從16家醫院分離出175株CRKP，cefiderocol、ceftazidime/avibactam之感受性分別為95.4%、93.7%，而ceftolozane/tazobactam僅為9.7%；另一篇研究分析2018至2020年16家醫院血流感染分離出之150株CRPA與255株CRAB，cefiderocol之感受性分別為100%、94.9%。整體而言，cefiderocol對於臺灣目前常見多重抗藥性革蘭氏陰性菌之感受性達90%以上，顯示cefiderocol可成為治療多重抗藥性革蘭氏陰性菌感染之選擇。

Cefiderocol之蛋白質結合率為40-60%，正常腎功能下之排除半衰期為2-3小時，98.6%經由尿液排除，因此腎功能不全之病人需根據肌酐清除率 (creatinine clearance, Ccr) 調整劑量頻次，調整方式及與本院現有新型BLBLI之比較如表。Cefiderocol屬於時間依賴型 (time-dependent) 抗生素，輸注時間為3小時，藉以提升血中濃度大於最小抑菌濃度的時間比例 (%T<sub>>MIC</sub>)，確保抗菌效果。Cefiderocol需冷藏並避光儲存，使用前以10 mL之生理食鹽水或5% 葡萄糖水 (D5W) 加入小瓶 (vial) 配製溶解後，依劑量取適當體積溶液並注入含100 mL之生理食鹽水或D5W輸液袋完成稀釋。配製後的溶液於室溫存放不可超過1小時，而稀釋後的輸注液儲存於室溫不可超過6小時，於冷藏避光儲存下不可超過24小時，使用前需回溫至室溫，並於6小時內完成輸注。

Cefiderocol重要的臨床試驗包括APEKS-cUTI、APEKS-NP，以及CREDIBLE-CR三項隨機分派試驗。其中APEKS-cUTI為第二期雙盲試驗，比較複雜性泌尿道感染 (complicated urinary tract infection, cUTI) (含腎盂腎炎) 病人使用cefiderocol (2 g q8h IV) 或imipenem/cilastatin (1 g/1g q8h IV) 治療7-14天之臨床療效，研究結果顯示，cefiderocol組 (n=252) 之複合療效指標反應 (合併臨床反應與微生物學清除率) 不劣於 imipenem/cilastatin組 (n=119) [73% vs. 55%，治療差異18.58% (95% CI 8.23-28.92)]；APEKS-NP為第三期雙盲試驗，比較院內肺炎 (hospital acquired pneumonia, HAP) /呼吸器相關肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 病人使用cefiderocol (2 g q8h IV，輸注3小時) 或meropenem (2 g q8h IV，輸注3小時) 治療7-14天之臨床療效，結果

顯示cefiderocol組 (n=145) 第14天全因死亡率不劣於meropenem組 (n=146) [12.4% vs. 11.6%，治療差異0.8% (95% CI -6.6 to 8.2)]。CREDIBLE-CR為第三期開放性 (open-label) 試驗，比較對碳青黴烯類抗生素具抗藥性 (carbapenem-resistant) 革蘭氏陰性菌感染 (包括HAP/VAP、cUTI、血流感染或敗血症) 之住院病人，使用cefiderocol (2 g q8h IV) 或最佳可用治療 (best available therapy, BAT) 治療7-14天之臨床療效。研究結果顯示，HAP/VAP與血流感染或敗血症病人之臨床治癒率分別為50% (n=20/40) vs. 53% (n=10/19) 與43% (n=10/23) vs. 43% (n=6/14)；cUTI之微生物治癒率為53% (n=9/17) vs. 20% (n=1/5)。值得注意的是，於治療結束後HAP/VAP [42% (n=19/45) vs. 18% (n=4/22)]、血流感染或敗血症 [37% (n=11/30) vs. 18% (n=3/17)]、菌種為*Ac-*

表、本院現有治療多重抗藥性革蘭氏陰性菌感染之新型  $\beta$ -lactam類抗生素比較

學名	Ceftazidime/avibactam	Ceftolozane/tazobactam	Cefiderocol
商品名	Zavicefta <sup>®</sup>	Zerbaxa <sup>®</sup>	Fetroja <sup>®</sup>
含量	2000/500 mg/vial	1000/500 mg/vial	1000 mg/vial
適應症	cUTI, cIAI, HAP/VAP	cUTI, cIAI, HAP/VAP	cUTI, HAP/VAP
成人用法用量	2500 mg q8h	cUTI, cIAI: 1500 mg q8h HAP/VAP: 3000 mg q8h	2000 mg q8h
腎功能不良劑量調整	Ccr >30-50: 1250 mg q8h Ccr >15-30: 940 mg q12h Ccr >5-15: 940 mg qd Ccr ≤5: 940 mg qod HD: 940 mg qd-qod CRRT: 1250 mg q8h	cUTI, cIAI: Ccr 30-50: 750 mg q8h Ccr 15-29: 375 mg q8h HD: LD 750 mg, MD 150 mg q8h HAP/VAP: Ccr 30-50: 1500 mg q8h Ccr 15-29: 750 mg q8h HD: LD 2250 mg, MD 450 mg q8h CRRT: 1500 mg q8h	Ccr ≥120: 2000 mg q6h Ccr 60-<120: 2000 mg q8h Ccr 30-<60: 1500 mg q8h Ccr 15-<30: 1000 mg q8h Ccr <15 or HD: 750 mg q12h CRRT: 根據effluent flow rate調整*
主要副作用	腹瀉、噁心、嘔吐、皮疹等		
可抑制之 $\beta$ -lactamase	Class A (如KPC、CTX-M)、class C (如AmpC) 與class D (如OXA-48)	Class A (如CTX-M) 與class C (如AmpC、variable)	Class A (如KPC、CTX-M)、class B (如NDM)、class C (如AmpC)、class D (如OXA-48)
健保單價	2,905元	1,253元	無給付
每日藥費 <sup>#</sup>	8,715元	3,759-7,518元	自費約40,800元

備註：Ccr: creatinine clearance (mL/min); HD: hemodialysis; CRRT: continuous renal replacement therapy; LD: loading dose; MD: maintenance dose; KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemase; NDM, New-Delhi metallo-  $\beta$ -lactamase; OXA-48: oxacillinase-48

\*Effluent flow rate ≤2 L/hr, 1500 mg q12h; 2.1-3 L/h, 2000 mg q12h; 3.1-4 L/h, 1500 mg q8h; ≥4.1 L/h, 2000 mg q8h

<sup>#</sup>以腎功能正常者計算

*netobacter* spp [50% (n=21/42) vs. 18% (n=3/17)] 與 *P. aeruginosa* [35% (n=6/17) vs. 17% (n=2/12)] 之病人死亡率較高，然未達統計顯著差異，可能與族群偏誤有關；*Acinetobacter* spp 感染之病人中，cefiderocol 組併中度到嚴重腎功能不全 (33% vs. 18%)、入住加護病房 (81% vs. 47%)、發生休克 (19% vs. 6%) 之比例高於BAT組，顯示 cefiderocol 組病人本身有較多風險因子，或感染較為嚴重，死亡風險可能較高，因此死亡率差異是否具有臨床意義，仍需其他研究證實。

根據臨床試驗結果，美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 於2019、2020年分別核准 cefiderocol 用於治療 cUTI 與 HAP/VAP，而美國感染症醫學會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 於2024年治療指引建議保留 cefiderocol 用於治療對 carbapenem 具抗藥性之革蘭氏陰性菌感染，尤其是產生 class B  $\beta$ -lactamase (如NDM) 之對 carbapenem 具抗藥性之腸桿菌 (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) 與難治型綠膿桿菌 (difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa*, DTRPA) 感染；用於治療 CRAB 時，建議與其他抗生素合併治療，作為

其他抗生素治療失敗或無法耐受其他抗生素時之選擇。臺灣食品藥物管理署於2024年2月核准 cefiderocol 使用於治療 cUTI 與 HAP/VAP，然目前 (更新至2025年3月) 本藥尚未取得健保給付，需自費使用，且使用前應加做多重抗藥性之抗生素感受性測試，確認感受性情形。

### 參考文獻：

1. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1319-28.
2. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:213-25.
3. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:226-40.

## 藥品新知

### Drug Update

# Lemborexant 用於失眠症

盧孟穗

失眠症 (insomnia disorder) 主要臨床表徵為難以入睡、維持睡眠困難或早晨清醒後無法再次入睡，若一週內發生數次睡眠障礙且持續超過三個月，則可定義為慢性失眠 (chronic insomnia)。根據臺灣美兆健康大數據統計，2022年臺灣人失眠症盛行率為26.81% (國健署2019年統計為23.5%)，需倚賴安眠藥方可入睡的比例約6.67%，安眠藥用量高居亞洲第一。長期失眠會導致病人疲倦、工作表現不佳或社交能力下降，亦會增加罹患憂鬱症、焦慮、肥胖、慢性疼痛或心血管疾病之風險，對病人日常生活及身心健康影響甚鉅。

人體睡眠週期主要受大腦中控制清醒的上行性網狀活化系統 (ascending reticular activating system, ARAS) 與驅動睡眠的腹外側視前核 (ventrolateral preoptic nucleus, VLPO) 交替活化及抑制所調控。雖然目前失眠未有明確地病理生理學機轉，但一般認為是ARAS與VLPO平衡過程

和晝夜節律失調所致。過去臨床可用於治療失眠的藥品為苯二氮平受體促效劑 (benzodiazepine receptor agonist, BZRA)，包含：典型的苯二氮平類 (benzodiazepine, BZD) 及非苯二氮平的Z類藥品 (Z-drug)、褪黑激素受體促效劑 (melatonin receptor agonist)、低劑量三環抗憂鬱劑 (tricyclic antidepressant, TCA) 等。美國食品藥物管理局分別於2014、2019及2022年核准全新機轉雙重食慾激素受體抑制劑 (dual orexin receptor antagonist, DORA) suvorexant、lemborexant、daridorexant 等三項藥品，為臨床上失眠症治療提供新的選擇。

大腦下視丘會分泌食慾激素A (orexin-A) 及食慾激素B (orexin-B) 兩種神經肽，分別可作用於食慾素第一型受體 (orexin-1 receptor, OX1R)、食慾素第二型受體 (orexin-2 receptor, OX2R)。此兩種神經肽經軸突投射至大腦下視丘側區 (lateral hypothalamus) 及穹隆周區 (peri-

fornical area)，可刺激大腦產生覺醒反應並增加食慾及運動能力。DORA類藥品藉由競爭性拮抗OX1R及OX2R阻斷腦內覺醒反應，進而促進睡眠開始及持續時間，且不影響對外部刺激的喚醒能力，達到治療失眠效果。

2019年Rosenberg等人發表的lemborexant第三期臨床試驗 (SUNRISE I) 為一項多中心、雙盲、隨機分配安慰劑對照研究，納入1006名經DSM-5評估後診斷為失眠症之55歲以上女性及65歲以上男性，須曾有每週三次以上睡後覺醒發作 (wake-after-sleep onset, WASO) 超過60分鐘或睡眠維持困難之病史。隨機分配至lemborexant 5 mg (LEM5)、lemborexant 10 mg (LEM10)、zolpidem ER 6.25 mg或安慰劑組，每日睡前口服一次治療30天及停藥後追蹤14天。結果顯示，LEM5組及LEM10組相較於治療前基值，分別可降低客觀到達持續睡眠潛伏期 (latency to persistent sleep, LPS) 時間19.5及21.5分鐘，其最小幾何平均治療比率 (least squares geometric means treatment ratio, LSGM) 相較於安慰劑組達統計上差異 (LEM5: 0.77, 95% CI 0.67-0.89,  $p<0.001$ ; LEM10: 0.72, 95% CI 0.63-0.83,  $p<0.001$ )。在改善睡眠效率 (sleep efficiency) 方面，治療組相較於安慰劑組，治療前後睡眠效率差異值亦達統計顯著 (LEM5 vs. placebo: 7.1%, 95% CI 5.6%-8.5%,  $p<0.001$ ; LEM10 vs. placebo: 8.0%, 95% CI 6.6%-9.5%,  $p<0.001$ )。此外，治療組相較於安慰劑組亦可顯著降低WASO (LEM5 vs. placebo: -24 min,  $p<0.001$ ; LEM10 vs. placebo: -25.4 min,  $p<0.001$ )。各指標分析結果在治療組亦顯著優於zolpidem組。研究期間無死亡或自殺等嚴重不良事件，但治療組有4位病人發生跌倒，4位病人產生睡眠麻痺 (sleep paralysis) 之不良事件。

2021年Moline等人接續進行的第三期臨床試驗 (SUNRISE II) 為一項多中心、雙盲、隨機分配、安慰劑對照研究，共納入949位18歲以上失眠症病人，隨機分配至LEM5、LEM10或安慰劑組先給藥6個月 (第一階段)，之後6個月則讓原先被分配至安慰劑組的病人，再隨機分配給予lemborexant 5 mg或10 mg，其餘病人則維持原治療組別 (第二階段)。不同於SUNRISE I須為睡眠維持困難型失眠，此研究包含入睡困難型失眠。結果顯示，在治療的第一週後可觀察到LEM5及LEM10相較於安慰劑組，均可顯著下降主觀LPS及提升睡眠效率，並且此效益在研究期間大部分時間點均可看到，證實lemborexant的療效可長期維持。2021年McElroy等人所發表的一篇系統性回顧文章，納入共45篇RCT研究，

比較lemborexant與其他失眠治療用藥之療效與安全性。結果顯示在治療四週時，lemborexant在改善LPS、總睡眠時間及睡眠效率三項指標中均在第一位，而WASO亦僅次於同類的suvorexant，可見lemborexant在治療失眠之臨床角色頗具競爭力。

Lemborexant (Dayvigo<sup>®</sup>) 於2021年經臺灣食品藥物管理署核准上市，為國內唯一取得許可證之DORA，共有5 mg及10 mg兩種規格含量，核准用於治療失眠。此藥經口服吸收後1-3小時可達血中濃度最高峰 ( $T_{max}$ )，若與高脂飲食併服  $T_{max}$  會延遲3-5小時且吸收率下降23%。本藥主要經肝臟CYP3A4代謝為非活性代謝物，再由糞便 (57.4%) 及尿液 (29.1%) 排除。5 mg及10 mg的排除半衰期分別為17及19小時。成人建議劑量為每晚睡前服用一次，每次5 mg，並建議預留至少7小時以上睡眠時間，若隨餐服用可能延遲進入睡眠的時間；若對5 mg耐受良好但需更大效果，至多可增加至每日10 mg。腎功能不全者不需調整劑量；輕度肝功能不全者不需調整劑量，中度肝功能不全每日最大劑量為5 mg，重度肝功能不全者不建議使用。若與中強效CYP3A抑制劑併用，會增加本藥品總吸收量約4倍，因此不建議併用；若與弱效CYP3A抑制劑併用，lemborexant建議最大劑量為5 mg。常見副作用為：嗜睡 (7-10%)、疲勞 (7-10%)、頭痛 (5-6%)、噩夢 ( $\leq 2\%$ )、睡眠麻痺 (1-2%)。本類藥品目前無證據顯示有明顯生理依賴性或停藥後產生戒斷症狀，但禁用於猝睡症 (narcolepsy) 病人。本藥屬於非管制藥品，相關處方天數規範同一般藥品，惟此藥目前尚未納入健保給付，需以自費方式開立，長期安全性尚待更多研究證實。

### 參考文獻：

1. Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, et al. Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1918254.
2. Kärppä M, Yardley J, Pinner K, et al. Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep* 2020;43:zsaa123.
3. McElroy H, O'Leary B, Adena M, et al. Comparative efficacy of lemborexant and other insomnia treatments: a network meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2021;27:1296-1308.